February 1986
(edited June 1989)

Cyanazine

Guideline

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for cyanazine in drinking water is 0.01 mg/L (10 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Cyanazine ($C_9H_{13}ClN_6$) is a triazine herbicide used for pre- and post-emergence weed control for corn, rapeseed and mixed grains. Between 500 000 and 1 000 000 kg are used annually in Canada.[1] The solubility of cyanazine in water is 171 mg/L at 25°C; its vapour pressure at 20°C is 2.1×10^{-7} Pa.[2]

Cyanazine adsorbs to the soil. The degree to which it is adsorbed depends upon soil texture and water and organic matter content.[2] Cyanazine is considered to have strong leaching potential.[3] It is degraded in soil primarily by microbial action, and its half-life in soil is reported to be between two and 10 weeks.[4] Degradation products identified include the amide, two acids and the amine.[4]

Exposure

Cyanazine was detected in nine of 1128 samples of municipal and private water supplies in Quebec (1986), Ontario (1979 to 1986) and Alberta (1978 to 1986) (detection limits ranged from 0.025 to 1 µg/L); concentrations ranged from less than 0.1 µg/L in Quebec water supplies to 4.0 µg/L in Ontario water supplies.[5] Cyanazine was detected in 45 of 440 surface water samples from three Ontario river basins surveyed from 1981 to 1985 (detection limit 0.02 µg/L); total annual use of cyanazine in these areas is more than 175 000 kg, based on records for 1983. The mean detectable concentrations found in each of the three basins were 0.8, 0.1 and 1.5 µg/L.[6]

Based on the residue tolerance limits set by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare,[7] the theoretical maximum daily intake of cyanazine from food is 0.003 mg/d. Actual intake is probably very low, because no residues of cyanazine or its degradation products have been detected in crops following application.[8,9]

Analytical Methods and Treatment Technology

Cyanazine in water may be determined by extraction with chloroform, separation by gas/liquid chromatography and analysis by electrolytic conductivity detector, nitrogen mode (detection limit 0.02 µg/L).[6] Cyanazine in water may also be quantified by extracting with dichloromethane, drying the extract and dissolving it in methanol, separating by high-performance liquid chromatography and measuring by ultraviolet detection (detection limit 6 µg/L).[4]

Cyanazine is reported to be effectively removed from water supplies by granular activated carbon adsorption.[4]

Health Effects

Cyanazine is rapidly absorbed from the gastro-intestinal tract of experimental animals. The major metabolite found in the faeces of treated rats (route and dose unspecified) was 2-hydroxycyanazine; the 4-amino-, N-acetylcysteinyl and corresponding amide and carboxy derivatives were also identified.[10] Between 80 and 88% of doses of radioactively labelled cyanazine are eliminated from the rat and dog within four days, primarily in the urine and faeces.[4]

No information on the toxicity of cyanazine in humans was identified in the literature.

Groups of 20 male and 20 female rats (strain unspecified) were fed daily doses of cyanazine equivalent to 0.075, 0.15, 0.30, 1.25, 2.5 or 5.0 mg/kg bw per day for 13 weeks. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for reduced kidney weight in males and increased liver weight in females was considered to be 1.25 mg/kg bw per day.[11]

In a limited two-year study in beagle dogs, groups consisting of four males and four females were administered oral doses equivalent to 0.625, 1.25 or 5 mg/kg bw per day of cyanazine (98% active

ingredient, in gelatin capsules). Frequent emesis within one hour of treatment was associated with a reduction in growth rate and serum protein in the high-dose group. The NOAEL was considered to be 1.25 mg/kg bw per day.[12]

In another limited study, groups of CD mice (50 per sex) were fed technical cyanazine in the diet at concentrations equivalent to 1.5, 3.75, 7.5, 37.5 or 150 mg/kg bw per day for two years. At the two highest doses, animals had poor appearance and skin sores, increased brain weights, decreased absolute and differential leukocyte values and increased mortality and liver weights in females. Females receiving 150 mg/kg bw per day had anaemia and increased kidney weights. The NOAEL for mice was 7.5 mg/kg bw per day.[13]

Cyanazine was not considered to be carcinogenic based on results of the two-year study in mice,[13] nor was it oncogenic in two two-year studies in rats; how- ever, these studies were judged to be inadequate by the U.S. Environmental Protection Agency.[4] Cyanazine was not mutagenic in the Ames assay,[14] in *in vivo* tests in *Drosophila melanogaster*[15] or in two very limited *in vivo* studies in mice.[4] No significant effects on reproduction were observed in a three-generation study in Long-Evans rats fed dietary doses of 0.15, 0.45, 1.35 or 4.05 mg/kg bw per day.[16]

No foetotoxic or teratogenic effects have been reported in experimental animals following treatment with cyanazine at doses that are not also maternally toxic. Groups of 22 pregnant seven- to 11-month-old New Zealand white rabbits were administered oral doses of cyanazine of 0, 1, 2 or 4 mg/kg bw per day on days 6 through 18 of gestation. Maternal toxic effects such as anorexia, weight loss, death and abortion were observed at the two highest dose levels; these doses also produced alterations in skeletal ossification sites, decreased litter size and increased post-implantation loss. Malformations in the offspring observed at 4 mg/kg bw per day included anophthalmia/ microphthalmia, dilated brain ventricles, domed cranium and thoracoschisis. The NOAEL for toxicity in the mothers and offspring was 1 mg/kg bw per day.[17]

A teratology study was also conducted in groups of 70 pregnant Fischer-344 rats administered doses of cyanazine (98% active ingredient) of 0, 5, 25 or 75 mg/kg bw per day on days 6 through 15 of gestation. Maternal body weight reductions and decreased food intake were observed at all dose levels. Alterations in skeletal ossification sites in the foetus were reported for all treated groups. At 25 and 75 mg/kg bw per day, anophthalmia/microphthalmia, dilated brain ventricles and cleft palate were observed in the foetuses removed by caesarean delivery on day 20 of gestation. Abnormalities of the diaphragm, associated with liver protrusion, were observed at weaning in pups that were delivered by dams from the two highest dose groups. The NOAELs for maternal and foetal toxicity were lower than 5 mg/kg bw per day, whereas the NOAEL for teratogenic effects was considered to be 5 mg/kg bw per day (a maternally toxic dose).[18] However, no maternal or foetal toxicity was observed in Sprague- Dawley rats exposed to cyanazine at dose levels up to 30 mg/kg bw per day.[19]

Rationale

A negligible daily intake (NDI) for cyanazine was established by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare as follows:

$$\text{NDI} = \frac{1.25 \text{ mg/kg bw per day}}{1000} = 0.0013 \text{ mg/kg bw per day}^{*}$$

where:

- 1.25 mg/kg bw per day is considered to be the NOAEL in terms of decreased kidney and increased liver weights in a 13-week study in rats[11]
- 1000 is the uncertainty factor.

The interim maximum acceptable concentration (IMAC) for cyanazine in drinking water is derived from the NDI as follows:

$$\text{IMAC} = \frac{0.0013 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.01 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.0013 mg/kg bw per day is the NDI established by the Food Directorate
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of cyanazine allocated to drinking water (the theoretical maximum daily intake from food is about 0.03 times the NDI)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1986 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. Weed Science Society of America. Herbicide handbook. 5th edition. Champaign, IL (1983).

3. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater (August 1985). Chem. Regul. Rep., 9(34): 988 (1985).

4. U.S. Environmental Protection Agency. Health Advisory — Cyanazine. Office of Drinking Water (1987).

* The more recent data from the teratology studies[17 19] were not taken into account in the derivation of the NDI. However, the value of the NDI would not differ greatly on the basis of the results of the teratology studies.

5. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare (1988).

6. Frank, R. and Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

7. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Food Directorate, Ottawa (1986).

8. U.S. Environmental Protection Agency. Special review of certain pesticide products; cyanazine. Fed. Regist., 50(69): 14151 (1985).

9. Agriculture Canada. Guide to the chemicals used in crop protection. 7th edition. Publication No. 1093 (1982).

10. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. I. U.S. National Research Council, Washington, DC (1977).

11. Walker, A.I.T. and Stevenson, D.E. The toxicity of the s-triazine herbicide (DW 3418): 13-week oral experiment in rats. Group research report TLGR.0017.68, MRID 00093198. Unpublished study received October 17. 1969, under 9G0844; prepared by Shell Research, Ltd., England; submitted by Shell Chemical Co., Washington, DC (1968), cited in reference 4.

12. Walker, A.I.T., Thorpe, E. and Hunter, C.G. Toxicity studies on the s-triazine herbicide Bladex (DW 3418): two year oral experiment with dogs. Group research report TLGR.0065.70, MRID 00065483. Unpublished report received December 4, 1970, under 0F0998; prepared by Shell Research, Ltd., England; submitted by Shell Chemical Co., Washington, DC; CDL:091724-R (1970), cited in reference 4.

13. Shell Research, Ltd. Two year oncogenicity study in the mouse. Unpublished report submitted under Pesticide Petition No. 9F2232, EPA Accession No. 247, 295-298 (1981), cited in reference 4.

14. Eisenbeis, S.J., Lynch, D.L. and Hampel, A.E. The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. Soil Sci., 131(1): 44 (1981).

15. Murnik, M.R. and Nash, C.L. Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine, and simazine in *Drosophila melanogaster*. J. Toxicol. Environ. Health, 3: 691 (1977).

16. Eisenglord, G., Loqunam, G.S. and Leung, S. Results of reproduction study of rats fed diets containing SD 14418 over three generations. Report No. 47, MRID 00032346. Unpublished study received on unknown date under 9G0844; prepared by Hine Laboratories, Inc.; submitted by Shell Chemical Co., Washington, DC; CDL:095023-D (1969), cited in reference 4.

17. Shell Toxicology Laboratory (Tunstall). A teratology study in New Zealand white rabbits given Bladex orally. A report prepared by Sittingbourne Research Centre, England; Project No. 221/81, Experiment No. AHB-2321, November, 1982; submitted on February 1, 1983, as Document SBGR.82.357 by Shell Oil Co., Washington, DC, under Accession No. 071382 (1982), cited in reference 4.

18. Lochry, E.A., Hoberman, A.M. and Christian, M.S. Study of the developmental toxicity of technical Bladex herbicide (SO-15418) in Fischer-344 rats. Unpublished report submitted by Shell Oil Company; prepared by Argus Research Laboratory, Inc., Horsham, PA, Report No. 619-002, dated April 18, 1985 (1985), cited in reference 4.

19. Shell Development Company. Teratogenic evaluation of Bladex in SD CD rats. Unpublished report submitted by Shell Development Company; prepared by Research Triangle Institute, Project No. 31T-2564, report dated May 16, 1983, submitted to the U.S. Environmental Protection Agency on July 6, 1983; EPA Accession No. 071738 (1983), cited in reference 4.

Février 1986
(révisé en juin 1989)

La cyanazine

Recommandation

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de cyanazine dans l'eau potable est de 0,01 mg/L (10 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

La cyanazine ($C_9H_{13}ClN_6$) est un herbicide de la famille des triazines, utilisé en prélevée et en postlevée pour lutter contre les mauvaises herbes qui parasitent les cultures de maïs, de colza et de grains mixtes. Chaque année, on en utilise de 500 000 kg à 1 million de kilogrammes au Canada.[1] Sa solubilité dans l'eau est de 171 mg/L à 25°C; sa pression de vapeur est de $2,1 \times 10^{-7}$ Pa.[2]

La cyanazine est adsorbée sur le sol, à un degré qui dépend de la texture, de l'humidité et de la teneur en matières organiques du sol.[2] Elle est classée parmi les produits qui présentent un fort risque de lixiviation.[3] Elle est dégradée dans le sol principalement par action microbienne, et sa demi-vie dans le sol se situerait entre deux et 10 semaines.[4] Les produits de dégradation identifiés sont, entre autres, l'amide, deux acides et l'amine.[4]

Exposition

La cyanazine a été décelée dans neuf de 1 128 échantillons prélevés dans des réseaux publics et privés de distribution d'eau potable au Québec (1986), en Ontario (de 1979 à 1986) et en Alberta (de 1978 à 1986) (les limites de détection variaient de 0,025 à 1 µg/L); les concentrations s'échelonnaient de moins de 0,1 µg/L dans les réseaux de distribution du Québec à 4,0 µg/L dans ceux de l'Ontario.[5] La cyanazine a été trouvée dans 45 des 440 échantillons d'eau superficielle provenant de trois bassins hydrographiques de l'Ontario couverts par des relevés de 1981 à 1985 (limite de détection de 0,02 µg/L); les quantités totales de cyanazine utilisées chaque année dans ces régions dépassent 175 000 kg, d'après les chiffres de 1983. Les concentrations moyennes décelables trouvées dans chacun des trois bassins étaient de 0,8, 0,1 et 1,5 µg/L.[6]

Calculé à partir des limites maximales de résidus tolérées par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social,[7] l'apport maximal de cyanazine tiré des aliments est, en théorie, de 0,003 mg/jour. L'apport réel est probablement très faible, car on n'a décelé aucun résidu de cyanazine ni de ses produits de dégradation dans les cultures après l'application.[8,9]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Le dosage de la cyanazine dans l'eau peut se faire par extraction avec du chloroforme, suivie d'une séparation par chromatographie gaz–liquide associée à une détection par conductivité électrolytique, mode azote (limite de détection de 0,02 µg/L).[6] Le dosage quantitatif peut aussi s'effectuer par extraction au dichlorométhane, puis séchage de l'extrait et dissolution dans du méthanol, séparation par chromatographie liquide haute performance et détection dans l'ultra-violet (limite de détection de 6 µg/L).[4]

D'après certains rapports, l'adsorption sur granules de charbon actif est un moyen efficace de soustraire la cyanazine de l'eau.[4]

Effets sur la santé

La cyanazine est rapidement absorbée à partir du tube digestif chez les animaux de laboratoire. Le principal métabolite trouvé dans les fèces de rats traités (voie et dose non spécifiées) était la 2-hydroxycyanazine; les dérivés 4-amino-, N-acétylcystéinyl et les dérivés amide et carboxy correspondants ont également été décelés.[10] Entre 80 et 88 pour cent de doses de cyanazine radioactivement marquée sont éliminées dans les quatre jours chez le rat et le chien, principalement par les urines et les fèces.[4]

Aucune information sur la toxicité de la cyanazine chez les humains n'a été trouvée dans la littérature.

Des groupes de 20 rats mâles et de 20 rats femelles (de souche non spécifiée) ont reçu des aliments renfermant des doses quotidiennes de cyanazine équivalant à 0,075, 0,15, 0,30, 1,25, 2,5 ou 5,0 mg/kg p.c. par jour, pendant 13 semaines. La dose sans effet nocif observé (DSENO), déterminée à partir de la baisse de poids des reins chez les sujets mâles et de l'augmentation de poids du foie chez les femelles, a été fixée à 1,25 mg/kg p.c. par jour.[11]

Dans une étude limitée sur des chiens beagle, étalée sur deux années, des groupes de quatre mâles et de quatre femelles ont reçu des doses orales de cyanazine équivalant à 0,625, 1,25 ou 5 mg/kg p.c. par jour (98 pour cent de l'ingrédient actif dans des gélules). Moins de une heure après l'administration, on a observé des vomissements fréquents associés à une réduction du taux de croissance et des protéines sériques chez le groupe ayant reçu la plus forte dose. La DSENO a été fixée à 1,25 mg/kg p.c. par jour.[12]

Dans une autre étude limitée, des groupes de souris CD (50 par sexe) ont reçu avec leurs aliments de la cyanazine technique à des concentrations équivalant à 1,5, 3,75, 7,5, 37,5 ou 150 mg/kg p.c. par jour, pendant deux ans. Aux deux plus fortes doses, les sujets avaient piètre allure, accusaient des plaies cutanées, une augmentation du poids du cerveau, une réduction des valeurs absolues et différentielles de la formule leucocytaire, un accroissement du taux de mortalité et une augmentation pondérale du foie chez les femelles. Celles qui avaient reçu 150 mg/kg de p.c. par jour souffraient d'anémie et accusaient une augmentation pondérale des reins. La DSENO a été fixée pour la souris, à 7,5 mg/kg p.c. par jour.[13]

Les résultats d'une étude échelonnée sur deux années chez la souris[13] n'ont pas permis de considérer la cyanazine comme une substance cancérogène, pas plus que deux études d'une durée de deux ans réalisées chez le rat n'ont révélé de pouvoir oncogène. Toutefois, ces études ont été jugées inappropriées par l'Environmental Protection Agency des États-Unis.[4] Aucun pouvoir mutagène de la cyanazine n'a été mis en évidence par le test d'Ames,[14] dans des épreuves *in vivo* sur *Drosophila melanogaster*,[15] ni par deux études très limitées *in vivo* chez la souris.[4] On n'a observé aucun effet significatif sur la reproduction lors d'une étude menée chez trois générations de rats Long-Evans qui avaient reçu dans leurs aliments des doses de 0,15, 0,45, 1,35 ou 4,05 mg/kg p.c. par jour.[16]

On n'a signalé aucune toxicité pour le foetus ni aucun effet tératogène chez des animaux de laboratoire ayant reçu des doses de cyanazine qui n'étaient également pas toxiques pour la mère. Des groupes de 22 lapines blanches New Zealand gravides, âgées de sept à 11 mois, ont reçu des doses orales de cyanazine à raison de 0, 1, 2 ou 4 mg/kg p.c. par jour, du 6e au 18e jour de la gestation. On a constaté des effets toxiques chez la mère, tels l'anorexie, l'amaigrissement, la mort et l'avortement, aux deux plus fortes doses; ces concentrations ont également provoqué des altérations des sites d'ossification du squelette, une baisse de la taille des portées et une augmentation des échecs après nidation. Parmi les malformations des petits observées avec la dose de 4 mg/kg p.c. par jour, on peut citer l'anophtalmie et la microphtalmie, la dilatation des ventricules cérébraux, le bombement du crâne et la thoracoschisis. La DSENO liée à la toxicité pour les mères et les petits a été fixée à 1 mg/kg p.c. par jour.[17]

Une étude de la tératologie a également été réalisée chez des groupes de 70 rates Fischer 344 gravides, qui ont reçu des doses de cyanazine (98 pour cent d'ingrédient actif) de 0, 5, 25 ou 75 mg/kg p.c. par jour du 6e au 15e jour de la gestation. Des pertes de poids corporel chez les mères et une baisse de l'apport alimentaire ont été observées à toutes les doses. Des altérations des sites d'ossification du squelette chez le foetus ont été signalées pour tous les groupes traités. Aux doses de 25 et de 75 mg/kg p.c. par jour, l'anophtalmie et la microphtalmie, la dilation des ventricules cérébraux et une fente palatine ont été observées chez les foetus extraits par césarienne au 20e jour de la gestation. Des anomalies du diaphragme, associées à la protrusion du foie, ont été notées au sevrage chez les petits nés de mères des groupes qui avaient reçu les deux plus fortes doses. Les DSENO liées à la toxicité maternelle et foetale étaient inférieures à 5 mg/kg p.c. par jour, alors que la DSENO liée aux effets tératogènes a été fixée à 5 mg/kg p.c. par jour (dose toxique pour la mère).[18] Toutefois, aucun effet toxique pour la mère ou le foetus n'a été observé chez des rats Sprague-Dawley exposés à des doses de cyanazine atteignant 30 mg/kg p.c. par jour.[19]

Justification

L'apport quotidien négligeable (AQN) de cyanazine a été calculé par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social comme suit :

$$\text{AQN} = \frac{1{,}25 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{1\,000} = 0{,}0013 \text{ mg/kg p.c. par jour}^{*}$$

où :

- 1,25 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé liée à la baisse du poids du rein et à l'augmentation de celui du foie dans une étude ayant duré 13 semaines chez le rat[11]
- 1 000 est le facteur d'incertitude.

* Les plus récentes données des études portant sur la tératologie[17,19] n'ont pas été prises en ligne de compte dans le calcul de l'AQN. Dans le cas contraire, toutefois, la valeur de l'AQN ne varierait pas de beaucoup.

La concentration maximale acceptable provisoire (CMAP) de cyanazine dans l'eau potable est calculée à partir de l'AQN comme suit :

$$\text{CMAP} = \frac{0{,}0013 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}01 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,0013 mg/kg p.c. par jour est l'AQN calculé par la Direction des aliments
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien de cyanazine attribuée à l'eau potable (l'apport quotidien maximal provenant des aliments est, en théorie, d'environ 0,03 fois l'AQN)
- 1,5 L/jour est la consommation moyenne quotidienne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. Weed Science Society of America. Herbicide handbook. 5e édition. Champaign, IL (1983).

3. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater (August 1985). Chem. Regul. Rep., 9(34): 988 (1985).

4. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory—Cyanazine. Office of Drinking Water (1987).

5. Hiebsch, S.C. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, janvier (1988).

6. Frank, R. et Logan, L. Pesticide and industrial chemical residues at the mouth of the Grand, Saugeen and Thames rivers, Ontario, Canada, 1981–85. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 17: 741 (1988).

7. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. National pesticide residue limits in foods. Direction des aliments, Ottawa (1986).

8. U.S. Environmental Protection Agency. Special review of certain pesticide products; cyanazine. Fed. Regist., 50(69): 14151 (1985).

9. Agriculture Canada. Guide to the chemicals used in crop protection. 7e édition. Publication n° 1093 (1982).

10. National Academy of Sciences. Drinking water and health. Vol. 1. U.S. National Research Council, Washington, DC (1977).

11. Walker, A.I.T. et Stevenson, D.E. The toxicity of the s-triazine herbicide (DW 3418): 13-week oral experiment in rats. Rapport du Groupe de recherche TLGR.0017.68, MRID 00093198. Étude non publiée reçue le 17 octobre 1969 avec le 9G0844; préparée par Shell Research, Ltd., Grande-Bretagne; présentée par Shell Chemical Co., Washington, DC (1968), citée au renvoi 4.

12. Walker, A.I.T., Thorpe, E. et Hunter, C.G. Toxicity studies on the s-triazine herbicide Bladex (DW 3418): two year oral experiment with dogs. Rapport du Groupe de recherche TLGR.0065.70, MRID 00065483. Rapport non publié et reçu le 4 décembre 1970 avec le 0F0998; préparé par Shell Research, Ltd., Grande-Bretagne; présenté par Shell Chemical Co., Washington, DC; CDL:091724-R (1970), cité au renvoi 4.

13. Shell Research, Ltd. Two year oncogenicity study in the mouse. Rapport non publié présenté avec la Pesticide Petition n° 9F2232, EPA Accession n° 247, 295-298 (1981), cité au renvoi 4.

14. Eisenbeis, S.J., Lynch, D.L. et Hampel, A.E. The Ames mutagen assay tested against herbicides and herbicide combinations. Soil Sci., 131(1): 44 (1981).

15. Murnik, M.R. et Nash, C.L. Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine, and simazine in *Drosophila melanogaster*. J. Toxicol. Environ. Health, 3: 691 (1977).

16. Eisenglord, G., Loquman, G.S. et Leung, S. Results of reproduction study of rats fed diets containing SD 14418 over three generations. Rapport n° 47, MRID 00032346. Étude non publiée reçue à une date inconnue avec le 9G0844; préparée par Hine Laboratories, Inc. et présentée par Shell Chemical Co., Washington, DC; CDL:095023-D (1969), citée au renvoi 4.

17. Shell Toxicology Laboratory (Tunstall). A teratology study in New Zealand white rabbits given Bladex orally. Rapport préparé par Sittingbourne Research Centre, en Grande-Bretagne; projet n° 221/81, Experiment n° AHB-2321, novembre 1982; présenté le 1er février 1983 (document SBGR.82.357) par Shell Oil Co., Washington, DC, avec Accession n° 071382 (1982), cité au renvoi 4.

18. Lochry, E.A., Hoberman, A.M. et Christian, M.S. Study of the developmental toxicity of technical Bladex herbicide (SO-15418) in Fischer-344 rats. Rapport non publié présenté par Shell Oil Co.; préparé par Argus Research Laboratory, Inc., Horsham, PA, rapport n° 619-002, du 18 avril 1985 (1985), cité au renvoi 4.

19. Shell Development Co. Teratogenic evaluation of Bladex in SD CD rats. Rapport non publié présenté par Shell Development Co.; préparé par Research Triangle Institute, Projet n° 31T-2564, rapport du 16 mai 1983, présenté à la U.S. Environmental Protection Agency le 6 juillet 1983; EPA Accession n° 071738 (1983), cité au renvoi 4.